Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H.A. Kühn

Die Sarkoidose - Verlaufsbeobachtungen unter Berücksichtigung der Kortikoid-Therapie

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Manfred Zimmermann
aus Schweinfurt

Würzburg, den 12. Jan. 1980

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H.A. Kühn

Die Sarkoidose - Verlaufsbeobachtungen unter Berücksichtigung der Kortikoid-Therapie

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Manfred Zimmermann
aus Schweinfurt

Würzburg, den 12. Jan. 1980

Referent:	Prof. Dr. med. L. Maiwald
Korreferent:	Prof. Dr. med. H.A. Kühn
Dekan:	Prof. Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 28.7.1980

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

In Dankbarkeit
meinen Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0119

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	EINLEITUNG	1
B.	METHODIK	4
C.	MATERIAL	6
D.	ERGEBNISSE	9
	1. Häufigkeitsverteilung der Röntgenstadien	9
	2. Vergleich der Kortikoid-behandelten und unbehandelten Patienten	11
	3. Altersgruppen	14
	4. Verlauf und Geschlecht	17
	5. Verlauf und Röntgenstadien	18
	6. Die Akute Sarkoidose	21
	7. Rezidive	23
	8. Letalität	23
E.	DISKUSSION	24
	1. Methode	24
	2. Patientengut	25
	3. Röntgenstadien	26
	4. Behandlung der Sarkoidose	27
	5. Behandelte und unbehandelte Patienten	29
	6. Alter und Lungensarkoidose	34
	7. Verlauf und Geschlecht	35
	8. Verlauf und Röntgenstadien	36

Seite

9. Die Akute Sarkoidose 38
10. Rezidive 39
11. Letalität 40

F. ZUSAMMENFASSUNG 42

G. LITERATURVERZEICHNIS 43

A. EINLEITUNG

Die Sarkoidose - synonym auch Morbus Boeck, Boecksches Sarkoid, Morbus Besnier-Boeck-Schaumann (4, 6, 38), Lymphogranulomatosis benigna genannt - ist eine granulomatöse Systemerkrankung unbekannter Ätiologie. Sie wird heute als hyperergische Reaktion eines genetisch oder erworben besonders disponierten Organismus auf ein oder mehrere Antigene angesehen (28). Als Reaktionsort gilt das Retikulo-Endotheliale System (45), dessen Ausbreitung die Mannigfaltigkeit des Organbefalls erklärt.

Bevorzugt betroffen sind intrathorakale Organe, davon mediastinale Lymphknoten mit 80-100 % (17, 52) und das Lungenparenchym mit 60-90 % (10, 26, 52). Die häufigsten extrathorakalen Manifestationen sind Leber mit 60-90 % (9, 52), Milz mit 20-60 % (9, 10, 52), Augen und Haut.
Grundsätzlich kann jedes Organ befallen werden. Dem systemischen Charakter der Erkrankung entspricht auch die Möglichkeit des Befalls mehrerer Organe, ob dies sukzessive oder simultan erfolgt, läßt sich nicht eindeutig entscheiden (10).

Das Vorkommen der Sarkoidose ist starken geographischen Schwankungen unterworfen. In der BRD gehört sie mit einer Praevalenz von 5-10/100 000 Einwohner (3, 28) zu den häufigsten Lungenerkrankungen.

Klinisch lassen sich 2 Verlaufsformen unterscheiden: die Primär-Chronische Sarkoidose und eine akute Form, auch als Löfgren-Syndrom bezeichnet (27).

Die chronische Form zeigt in ihrer Altersverteilung einen Gipfel im 3. Lebensjahrzehnt, das männliche und weibliche Geschlecht ist gleich oft betroffen.
Der Verlauf ist schleichend und von der Diskrepanz zwischen Symptomarmut und der Ausdehnung des Organbefalls geprägt. Oft bestehen nur

uncharakteristische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Druckgefühl im Brustbereich, Hustenreiz oder Atemnot, die häufig von katarrhalischen Infekten begleitet werden.

In etwa einem Drittel der Fälle treten keine Symptome auf, sodaß die Sarkoidose bei anderen Untersuchungen wie Einstellungs- Musterungs- und Röntgenreihenuntersuchungen rein zufällig diagnostiziert wird (3).

In einem Drittel setzt die Erkrankung plötzlich mit Erythema nodosum, Polyarthralgien und hohem Fieber ein. Diese Symptomatik in Verbindung mit dem typischen Bild des Lungenbefalls wird in der Literatur nach dem Namen des Erstbeschreibers Löfgren-Syndrom genannt (27). Wie die chronische Form häuft es sich im 3. Lebensjahrzehnt, bevorzugt aber das weibliche Geschlecht.
Aufgrund einer hohen Rate an Spontanheilungen hat es eine günstigere Prognose.

Die 100%ige thorakale Beteiligung und ein im Gegensatz zu anderen Organen fast gesetzmäßiger radiologischer Verlauf der Lungensarkoidose rücken die Röntgenuntersuchung des Thorax in den Mittelpunkt der Diagnostik.
Andere diagnostische Parameter sind Lungenfunktion, der Kveim-Test, eine herabgesetzte Tuberkulinempfindlichkeit, beschleunigte BSG, tastbare Lymphknoten, Augen- und Hautbefall, und bei Leberbeteiligung pathologische Enzymreaktionen. Nach neuesten Erkenntnissen (2) stellt die Erhöhung des Angiotensinogen-converting-Enzyms einen weiteren wertvollen Parameter der Diagnostik dar.
Die häufig beschriebene Ostitis zystoides Jüngling, eine Hyperkalzämie und Hyperkalziurie sind ebenso wie eine Hyperproteinämie so extrem selten, daß sie für die Diagnostik praktisch keine Rolle spielen (3).

Wegen einer Vielzahl differential-diagnostisch möglicher Erkrankungen -Primärdiagnosen bei Sarkoidosepatienten treffen nur in 50 % zu (52)- und im Hinblick auf die Therapie ist die histologische Diagnosesicherung unerläßlich.

Neben Lymphknoten-, Haut- und Lungenbiopsien kann im Rahmen von Mediastinoskopie, Bronchoskopie und vor allem der Laparoskopie ein Befall der mediastinalen Lymphknoten in 98% (26), der Bronchialschleimhaut in über 50 % (33) und der Leber in etwa 80 % (9,26) nachgewiesen werden.

Von zahllosen Behandlungsversuchen mit Röntgenstrahlen und Medikamenten wie Vitamin E und D, Resochin, Oxyphenbutazon, Antibiotika, Zytostatika und Tuberkulostatika haben sich nur Kortikoide bewährt. Sie können sogar zur Diagnose ex juvantibus eingesetzt werden. Sie gelten heute als Mittel der Wahl, sind jedoch in ihrer generellen Anwendung, Indikation, Dosierung, Anwendungszeit und ihrem therapeutischen Einfluß auf den Verlauf und die Prognose sehr umstritten. Dieser Problematik soll auch die vorliegende Arbeit gewidmet sein. Ebenso sollen andere Faktoren beschrieben werden, die den Verlauf und die Prognose beeinflussen.

Generell wird die Prognose der Sarkoidose, bedingt durch hohe Zahlen von Spontanremissionen und häufig gutartige Verläufe als günstig beschrieben. In manchen Fällen jedoch ist sie, bedingt durch ungünstigen Organbefall oder Entwicklung einer Lungenfibrose einschließlich Cor pulmonale, auch infaust.

Die Letalität wird in der Literatur sehr unterschiedlich mit 0,3 bis 20 % (3,34) angegeben: ihre exakte Bestimmung wird oft durch interkurrente Erkrankungen erschwert.

B. METHODIK

Aus dem Sarkoidose-Kollektiv der Lungenmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik Würzburg der Jahrgänge 1969-78 wurden diejenigen Patienten ermittelt, deren klinisches Bild wie auch deren histologischer Befund mit dem Krankheitsbild der Sarkoidose vereinbar war. Dies traf für ein Klientel von 120 Patienten zu.

Diese wurden zu einer Kontrolluntersuchung in unsere Abteilung gebeten, wobei das Hauptgewicht der Untersuchung auf der Anfertigung einer anterior-posterioren Thoraxübersichtsaufnahme und einer Lungenfunktionsprüfung lag. Eine Anamnese der Beschwerden, ein physikalischer Lungenbefund und eine Reihe von blutchemischen Befunden ergänzten die Untersuchung.

Die Röntgenaufnahmen wurden bei der Befundung mit früheren Aufnahmen verglichen, um einen Eindruck des Verlaufes zu erhalten. Dies geschah immer in Anlehnung an die Stadieneinteilung der Lungensarkoidose nach WURM/REINDELL (49) mit der Modifikation, daß die Unterteilungen innerhalb der Stadien I, II und III wegen häufig vorkommender Überlappungen verlassen wurden.

Stadieneinteilung der Lungensarkoidose

Stadium I

> In diesem Stadium findet man doppelseitige hiläre Lymphome meist rechts größer als links, die scharf und polyzyklisch gegenüber dem noch röntgenologisch gesunden Lungengewebe abgegrenzt sind.

Stadium II

> Der Übergang in dieses Stadium ist fließend, es entsteht eine zunehmend stärker werdende feinfleckig-netzartig-streifige Lungenzeichnung vor allem im Mittelfeld, perihilär dichter als peripher. Zusätzlich findet sich eine allmähliche Abnahme der hilären Lymphome, was für die Sarkoidose pathognomonisch ist.

Stadium III

Hier tritt die Epitheloidzellgranulombildung in den Hintergrund. Eine zunehmende Fibrosierung führt zu Schwielenbildungen, Verziehungen -hauptsächlich des Hilus- und zu Schrumpfungstendenzen. Fortschreitend entstehen kompensatorische Emphyseme und Pleuraschwielen.

Röntgenologischen Verlaufsänderungen ordneten wir in jedem Zeitintervall (s.u.) Verlaufsparameter zu, und zwar

Parameter 0 für eine totale Remission

Parameter 1 für eine Verbesserung der Befunde

Parameter 2 für das Konstantbleiben der Befunde

Parameter 3 für eine Verschlechterung der Befunde

Bei der Auswertung der Lungenfunktionsprüfungen beschränkten wir uns aus Gründen der Vergleichbarkeit mit älteren Untersuchungsbefunden auf je einen restriktiven und obstruktiven Parameter, die Vitalkapazität und den Tiffeneau-Test (FEV_1), die in Prozent der errechneten Normwerte angegeben wurden.
Bei der Einteilung in Schweregrade hielten wir uns an die Richtlinien der EGKS (11), die für die Vitalkapazität bis 70% normale, bis 60% leichte, bis 50% mittlere und unter 50% schwere Einschränkungen festlegt. Den Tiffeneau-Test sahen wir bis 70 % als normal, bis 50 % als eingeschränkt und unter 50% als stark eingeschränkt an.

Unseren Beobachtungszeitraum teilten wir in 3 Intervalle ein: ein Kurzzeitintervall kleiner als 2 Jahre, ein mittleres Intervall von 2 bis 5 Jahre und ein Langzeitintervall über 5 Jahre.

Anhand dieser beschriebenen Parameter und in diesen Zeiträumen der Krankheitsdauer wollten wir Aussagen über den Verlauf und die Prognose folgender Gruppen erhalten:
Frauen-Männer, Altersgruppen, Stadien im Röntgenbild, Akute-Chronische Form, und in diesen Gruppen die Effektivität der Kortikoidtherapie überprüfen.

C. MATERIAL

Unser Patientengut entsprach hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung und der Organbeteiligung dem in der Literatur (3) als typisch beschriebenen Krankengut. Zum Zeitpunkt der Diagnose ergab sich folgendes Bild:

Tabelle 1

Alter	Frauen	Männer	Summe
- 19 Jahre	2	2	4
20 - 29 Jahre	19	25	44
30 - 39 Jahre	11	20	31
40 - 49 Jahre	14	14	28
50 - 59 Jahre	12	1	13
Summe	58	62	120

Tab. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientengutes

Die Verteilung ergibt einen Gipfel um das 30. Lebensjahr.
Die Diagnose und der damit ungefähre Krankheitsbeginn wurde bei Frauen im Mittel im 38. bei Männern im 32. Lebensjahr gestellt.

Folgende Symptome oder Situationen veranlaßten die Patienten sich einer Untersuchung zu unterziehen, die dann zur Diagnose Sarkoidose führte.

Tabelle 2

Allgemeinsymptome: Husten, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Atemnot...	...31 %
Erythema nodosum, Polyarthralgien, Fieber	...12,5 %
Hautbeteiligung	... 7,5 %
Augensymptome	... 4 %
Tastbare Lymphknoten	... 2 %
RRU-Pflicht-Musterungsuntersuchung, Zufall	...43 %

Tab. 2: Erstsymptome und Situationen der Sarkoidose-Patienten

Die histologische Sicherung erfolgte durch Biopsien, Probeexzisionen, Punktionen etc. der folgenden Organe:

Tabelle 3

Organ	n	%
Leber	92	77
Milz	16	13
Haut	14	12
Lungenpunktion (Transthor. Biopsie)	12	10
Bronchusschleimhaut (bronchoskop.)	7	6
Lymphknoten	4	3

Tab. 3: Histologische Sicherung

Bei manchen Patienten konnte die Diagnose Sarkoidose an verschiedenen Organen histologisch bestätigt werden.
Einer intrathorakalen Beteiligung von 100 % folgten Leberbeteiligung mit 77 %, Milz mit 13 %, Haut mit 12 % und Augen mit 4 %. Nur 2 mal sahen wir eine Ostitis zystoides Jüngling.

Die mittlere Beobachtungszeit von 73 Monaten ließ sich folgendermaßen differenzieren:

Tabelle 4

t <2 Jahre	:	120 Patienten
2 Jahre<t <5 Jahre	:	106 Patienten
t >5 Jahre	:	63 Patienten

Tab. 4: Beobachtungszeitraum

D. ERGEBNISSE

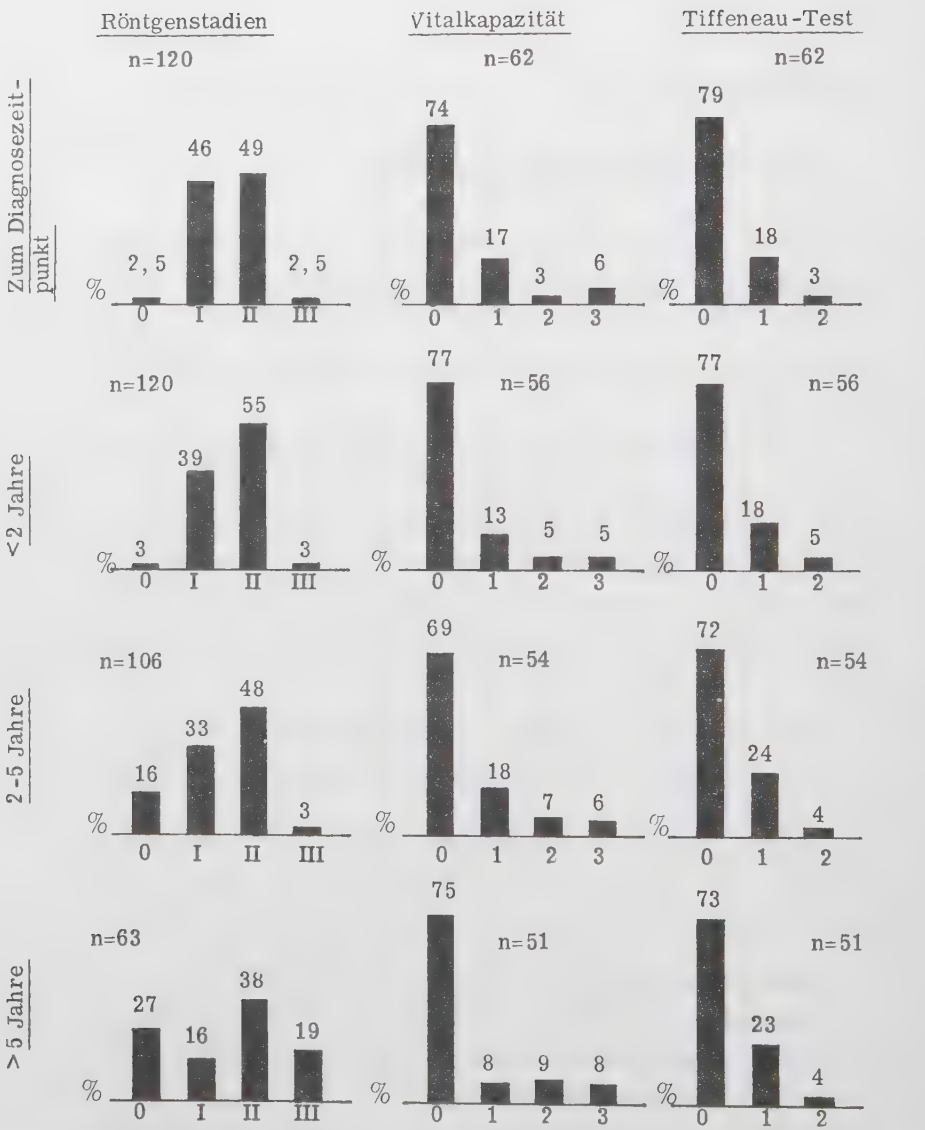
1. Häufigkeitsverteilung der Röntgenstadien

In der Tabelle 5 (s. nächste Seite) wurden alle Patienten - unabhängig ihrer Behandlung - berücksichtigt. Sie gestattet einen Überblick der Verlaufsentwicklung der Lungensarkoidose in unserer Klinik.

Zum Zeitpunkt der Diagnose waren die Röntgenstadien I und II eindeutig bevorzugt.
Bei 3 Patienten ließ sich röntgenologisch noch keine Lungenbeteiligung nachweisen, die aber später noch auftrat.
Außer dem häufigen Übergang vom Stadium I zum Stadium II, dem gesetzmäßigen radiologischen Verlauf entsprechend, traten im Zeitintervall <2-Jahre keine wesentlichen Veränderungen auf. Remissionen beschränkten sich in diesem Zeitraum auf 4 Patienten und waren sowohl vom Stadium I als auch vom Stadium II aus möglich.

Erst nach 2 Jahren wurde ein deutlicher Verlaufstrend sichtbar:
17 Patienten (16 %) zeigten im Röntgenbild keine pathologischen Veränderungen mehr.
Sehr deutlich wurden diese Erscheinungen erst nach 60 Monaten: bei einem Drittel der Patienten war keine Lungenbeteiligung mehr nachzuweisen. Ein Fünftel der Patienten war im ungünstigen Stadium III.

Eine typische Lungenventilationsstörung für die Sarkoidose gab es nicht. Restriktionen und Obstruktionen traten gleich häufig auf. Selbst nach längerer Beobachtungszeit sahen wir keine signifikante Zunahme der lungenventilatorischen Einschränkungen.
Ventilatorisch eingeschränkt waren vor allem Patienten des Stadiums III. Während hier in 4/5 der Fälle Vitalkapazität und Tiffeneau-Test vermindert waren, konnten in der Gruppe der Remissionen Einschränkungen nur in einem Fünftel festgestellt werden.



Legende: Ventilatorische Einschränkungen: (Gara, 11)

0... -70 % Normal
1... -60 % Leicht
2... -50 % Mittel
3... <50 % Schwer

0... -70 % Normal
1... -50 % Leicht
2... <50 % Schwer

Tab. 5: Häufigkeit der Röntgenstadien und Lungenventilationsstörungen

2. Vergleich der kortikoid-behandelten und unbehandelten Patienten

Aus unserem Patientengut von 120 Patienten wurden 58 (48 %) mit Glukokortikoiden behandelt, davon 2 unter zusätzlichem tuberkulostatischen Schutz.

Als Indikation zur Therapie galt das subjektive Befinden der Patienten, der akute Verlauf mit ausgeprägten Allgemeinsymptomen, ein progressiver Verlauf der chronischen Form und erhebliche Lungenfunktionseinschränkungen. Absolute Indikationen waren Iridozyklitis und lebensbedrohliche Manifestationen wie Herz und ZNS. Dabei wurde die Indikation im Stadium I zurückhaltender als im Stadium II gestellt (wegen der drohenden Fibrosierung). Patienten im Stadium III wurden immer einer Therapie zugeführt.

Die Behandlung begann mit 40mg Hydrokortisonäquivalenten über 10-20 Tage und wurde je nach Patient und Verlauf ausschleichend reduziert. Unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen wurden regelmäßige Kontrollen durchgeführt oder veranlaßt. Bei einer mittleren Dauer von 17,3 Monaten wurden die Patienten 1 bis 65 Monate lang behandelt (siehe Tabelle 6). 13 Patienten erhielten eine fraktionierte Therapie.

Tabelle 6

Mittlere Therapielänge 17,3 Monate	58 Patienten
1 - 6 Monate	17 Patienten
7-12 Monate	12 Patienten
13-24 Monate	19 Patienten
25-36 Monate	3 Patienten
37-65 Monate	7 Patienten

Tab. 6: Länge der Kortikoidgabe

Tabelle 7

Zeitintervall	<2 Jahre					2-5 Jahre					>5 Jahre				
Parameter	0	1	2	3	n	0	1	2	3	n	0	1	2	3	n
Kortikoid-Beh.															
Absolut	1	10	40	7	58	5	13	21	11	50	6	4	6	12	28
%	2	17	69	12		10	26	42	22		21	14	21	44	
Unbehandelte															
Absolut	3	7	43	9	62	10	5	34	7	56	11	2	8	14	35
%	5	10	70	15		18	9	60	13		31	6	23	40	
Summe															
Absolut	4	17	83	16	120	15	18	55	18	106	17	6	14	26	63
%	3	14	70	13		14	17	52	17		27	10	22	41	

Tab. 7: Verlauf, kortikoid-beh. und unbehandelte Gruppe

Auffallend ist das statische Moment der Erkrankung in den ersten beiden Jahren nach der Diagnosestellung. Etwa 70 % der Kontrollbefunde blieben dem Ausgangsbefund gegenüber konstant.
Nur 4 Patienten (= 3 %) waren nach dieser Zeit ohne pathologischen Befund, davon 3 aus der unbehandelten Gruppe.
Die Kortikoid-Gruppe fiel durch einen höheren Prozentsatz (17 % im Vergleich 10 %) an Verbesserungen und durch eine niedere Rate an Verschlechterungen auf.
Im Intervall 2-5 Jahre sahen wir bei Kortikoid-Patienten eine geringere Zahl konstant gebliebener Befunde: im Vergleich zur unbehandelten Gruppe mit 60 % hatten nur noch 42 % der Patienten einen pathologischen Befund, der dem der Erstdiagnose glich.

Dagegen zeigte sich eine größere Anzahl an fortgeschrittenen Verläufen (11 von 50 Patienten) in der behandelten Gruppe. Gegenüber 9 % in der unbehandelten Patientengruppe wiesen Behandelte mit 26 % eine höhere Rate an Befundverbesserungen auf. Dieser Prozentsatz wäre in der Kortikoid-Gruppe noch sehr viel höher ausgefallen, hätten wir unsere Kontrolluntersuchung bei jedem Patienten an das Ende der Kortikoid-Verabreichungszeit gelegt. Denn fast immer verbesserte sich der subjektive und röntgenologische Befund direkt während der Kortikoidgabe. Doch nach dem Absetzen der Medikation war in vielen Fällen bald wieder der Ausgangsbefund bzw. ein schlechterer erreicht. Bei einer kurzdauernden Steroidgabe war es also möglich, daß der positive Behandlungseffekt in unserer Studie keine Berücksichtigung fand, weil wir bestrebt waren, den letztmöglichen Kontrollbefund in einem Zeitintervall zu werten. Auffallend in diesem ?-5-Jahre Intervall war auch die geringere Rate (10 %) an Totalremissionen in der behandelten Gruppe, was sich im Langzeitintervall bestätigte.

Denn nach 5 Jahren war der positive Einfluß der Kortikoide, die in dieser Zeit bei dem größten Teil der Patienten schon nicht mehr verabreicht wurden, geschwunden. So stand der beiden Gruppen gemeinsamen klinischen Symptomarmut ein Unterschied im röntgenologischen Befund gegenüber. In der Kortikoid-Gruppe gab es mehr progressive Verläufe und weniger Remissionen. Während in dieser Gruppe nur 6 von 28 Patienten (= 21 %) abgeheilt waren, verzeichneten wir bei 11 von 35 unbehandelten Patienten (= 31 %) Remissionen.

Für die ersten beiden Jahre läßt sich bei einer Kortikoidbehandlung eine günstigere Prognose konstatieren, die aber dann im Verlauf der nächsten 3 Jahre - bedingt durch die hohe Zahl an Spontanremissionen in der unbehandelten Gruppe - schlechter wird. Nach 5 Jahren verstärkt sich dieser Trend.

Die Betrachtung der spirometrischen Befunde zeigte keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Anteile an obstruktiven wie restriktiven Einschränkungen waren gleich, wie auch die Zahl der Patienten, die sich im Stadium der Fibrose befanden.

In der kortikoid-behandelten Gruppe konnten wir auch 2 Fälle beobachten, die trotz einer nie unterbrochenen 5-jährigen (65 und 64 Monate) Behandlungszeit in eine Fibrose übergingen. Wir interpretierten dies als sogenannte Kortikoidresistenz, die auch von anderen Verfassern (57) beschrieben wurde.

3. Altersgruppen

Unser Gesamtkollektiv wurde in 5 Altersklassen eingeteilt (siehe Tabelle 1) und nach der oben beschriebenen Methode ausgewertet.

Tabelle 8

Altersgruppe	Beobachtungszeit														
	<2 Jahre					2-5 Jahre					>5 Jahre				
	0	1	2	3	n	0	1	2	3	n	0	1	2	3	n
-19 Jahre															
Abs.	-	-	3	1	4	1	1	1	1	4	3	-	-	-	3
%															
20-29 Jahre															
Abs.	-	8	29	7	44	4	7	19	6	36	6	2	7	11	26
%	-	18	66	16		11	19	53	17		23	8	27	42	
30-39 Jahre															
Abs.	3	3	22	3	31	4	5	13	7	29	2	2	6	6	16
%	10	10	70	10		14	17	45	24						
40-49 Jahre															
Abs.	1	4	21	2	28	2	6	15	3	26	4	2	4	8	18
%	4	14	75	7		8	23	58	11						
50- Jahre															
Abs.	-	2	8	3	13	4	1	4	2	11	2	-	4	1	7
%															

Tab. 8: Verlauf und Alter

Bei einer weiteren Differenzierung im Sinne einer Kortikoidtherapie erhielten wir Gruppen mit zu geringen Zahlen, als das sie zur Auswertung kommen konnten. So sollen nur Auffälligkeiten beschrieben werden.

Allen Altersklassen gemein war die oben beschriebene Konstanz der Befunde im Zeitintervall <2 Jahre, die rund 70 % aller Patienten zeigten.

Am auffallensten war die ausgesprochen gute Rückbildungstendenz bei sehr jungen Patienten: In 4 Fällen mit einem Alter unter 20 Jahren (18 und 19 Jahre am Diagnosezeitpunkt) gelangten alle zur totalen Remission, und zwar nach 36, 81, 87 und 60 Monaten. Nur einer von ihnen erhielt Kortikoide.
Schwere Einschränkungen der Lungenfunktion ließen sich in keinem dieser Fälle verifizieren.
Während sich die Gruppen der 20 bis 49-jährigen in allen Beobachtungszeiträumen kaum unterschieden, konnten wir bei über 50-jährigen zwar innerhalb 2er Jahre eine große Zahl an progressiven Verläufen sehen, doch gab es in späteren Intervallen eine überdurchschnittlich hohe Quote an Spontanremissionen (4 von 11 Patienten).

Bei der Betrachtung unserer Ergebnisse der Intervalle 2-5 Jahre und >5 Jahre zeigten sich für die Randgruppen der Altersskala, also die kleiner 20-jährigen und die größer 50-jährigen, günstigere Verlaufstendenzen, also mehr Verbesserungen und weniger Verschlechterungen der Befunde. Ob diese Zahlen wegen geringer Patientenzahlen rein zufällig zustande kamen, läßt sich nicht entscheiden.
Generell konnten wir mit steigendem Alter keine schlechteren Verlaufstendenzen feststellen, wie sie vielleicht zu erwarten gewesen wären.
Ein Vergleich der kortikoid-behandelten und unbehandelten Patienten innerhalb dieser Gruppen ergab folgende Ergebnisse: (ohne Tabelle) die Behandlungsbedürftigkeit war in allen Altersklassen gleich. Auch hinsichtlich des Behandlungseffektes sahen wir keine altersspezifischen Auffälligkeiten.

Eine Korrelation mit dem Alter entdeckten wir bei der Auswertung der Patienten, die nach 5-jähriger Beobachtungszeit einen fibrotischen Röntgenbefund aufwiesen: bei 2 dieser 12 Patienten diagnostizierten wir schon zu Beginn ein Stadium III. Die restlichen 10 gehörten zu je einer Hälfte der behandelten und unbehandelten Gruppe an. Die 5 unbehandelten waren

zum Diagnosezeitpunkt alle älter als 40 Jahre, während von den 5 wegen ihrer progressiven Verlaufstendenz behandelten Patienten 4 der Altersklasse 20-29 angehörten. Ihnen allen gemeinsam waren schwere restriktive und obstruktive Ventilationsstörungen am Ende unserer Beobachtungszeit, wobei sich diese Einschränkungen nur bei 2 Fällen erst entwickelt hatten, während diese bei 8 Patienten schon bei der Erstdiagnose vorhanden gewesen waren.

4. Verlauf und Geschlecht

Wir konnten 58 Frauen und 62 Männer beobachten. Mit 38 Jahren lag das weibliche Durchschnittsalter 6 Jahre über dem männlichen Mittelwert. Etwa gleich häufig wurden Kortikoide verabreicht.

Tabelle 9

Geschlecht	Frauen					Männer				
Verlauf / Beo-zeit	0	1	2	3	n	0	1	2	3	n
<2 Jahre										
Abs.	2	10	38	8	58	2	7	45	8	62
%	3	17	65	15		3	11	72	14	
2-5 Jahre										
Abs.	10	8	26	6	50	5	10	29	12	56
%	20	16	52	12		9	18	52	21	
>5 Jahre										
Abs.	10	3	7	8	28	7	3	7	18	35
%	36	11	25	28		20	8	20	52	

Tab. 9: Geschlechtsdifferenzierter Verlauf

Innerhalb 2 Jahre zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede: gleich oft traten Remissionen, konstante Befunde und Verschlechterungen auf.

Nach 2 Jahren sahen wir einen günstigeren Gesamtverlauf bei Frauen. Dieser Trend verstärkte sich noch nach 5-jähriger Beobachtungszeit. So verbesserte sich nach dieser Zeit der Lungenbefund bei 13 von 28 Patienten (= 47 %). 10 Patientinnen zeigten weder einen pathologischen Lungenbefund, noch klagten sie über Beschwerden. Unter 8 progredienten Lungensarkoidosen in der weiblichen Gruppe konnten 5 mal fibrotische Veränderungen nachgewiesen werden. 5 dieser 8 Patientinnen waren mit Kortikoiden behandelt worden.
Dagegen sahen wir unter 35 Männern nur 7 Remissionen (= 20 %). Das Gros der Patienten, nämlich 52 % wies einen verschlechterten Befund auf. Darunter waren 6 Patienten im Stadium III.
Um weiter fortschreitende Fibrosierungen zu vermeiden, wurden alle Fälle des Stadiums III einer sofortigen Kortikoidtherapie zugeführt. Mit dieser Behandlung ließen sich auch symptomatische Verbesserungen der Ateminsuffizienz erzielen.

5. Verlauf und Röntgenstadien

Die Sarkoidosepatienten wurden nach ihrem Erstbefund zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in die Röntgenstadien nach WURM (s.o.) eingeteilt. In Abhängigkeit dieser Stadien und einer Kortikoid-Therapie wurde ihr Verlauf nach den oben beschriebenen Methoden ausgewertet. Berücksichtigt wurden nur die Patienten der Stadien I und II, da der Verlauf der Lungensarkoidose im Stadium III - bedingt durch die nicht mehr vorhandene Rückbildungsfähigkeit - von vorneherein festgelegt war. Anhand der 112 Patienten, davon 55 im Stadium I und 57 im Stadium II, erhielten wir folgende Ergebnisse:

	Beo-Zeit		Kortikoid-beh. 0	1	2	3	n	Unbehandelte 0	1	2	3	n	Summe 0	1	2	3	n
Stadium I	<2 Jahre	Abs.	1	3	12	4	20	2	4	24	5	35	3	7	36	9	55
		%	5	15	60	20		6	11	69	14		5	14	65	16	
	2-5 Jahre	Abs.	2	5	7	5	19	7	3	16	5	31	9	8	23	10	50
		%	11	26	37	26		22	10	52	16		18	16	46	20	
	>5 Jahre	Abs.	4	1	3	3	11	8	-	3	6	17	12	1	6	9	28
		%											43	4	21	32	
Stadium II	<2 Jahre	Abs.	-	7	23	2	32	1	2	20	2	25	1	9	43	4	57
		%	-	22	72	6		4	8	80	8		2	15	76	7	
	2-5 Jahre	Abs.	3	8	10	5	26	3	2	17	1	23	6	10	27	6	49
		%	11	30	38	21		13	8	74	5		12	21	55	12	
	>5 Jahre	Abs.	1	3	2	9	15	3	2	4	7	16	4	5	6	16	31
		%											13	16	19	52	

Tab. 10: Verlauf und Röntgenstadien

Klinische Remissionen waren von allen diesen Stadien aus möglich, am häufigsten vom Stadium I aus. Während wir hier innerhalb 2-er Jahre nur 3 von 55 Patienten klinisch geheilt sahen, konnten wir im Intervall 2-5 Jahre 9 von 50, im Langzeitintervall gar 12 von 28 (= 43 %) Remissionen verzeichnen. Dabei war der Anteil der unbehandelten Gruppe zu jeder Zeit etwas höher als in der behandelten. Verschlechterungen sahen wir nach 5 Jahren etwa zu je einem Drittel in jeder Gruppe.

Im Röntgenstadium II wurde die nicht geringe Potenz der Erkrankung, sich zu verschlechtern, bemerkbar. Nach 5 Jahren erhielten 16 von 31 Patienten (= 52 %) den Verlaufsparameter 3. Darunter waren 8 der 10 Patienten in unserem Kollektiv, die röntgenologisch am Diagnosezeitpunkt noch keine, nach über 5-jähriger Beobachtung jedoch proliferative Veränderungen erkennen ließen. 5 dieser Patienten hatten bis zur Erkennung der Fibrose nie Kortikoide erhalten. Der Grund bestand wohl darin, daß sie wegen der bestehenden Beschwerdefreiheit eine ärztliche Überwachung nicht mehr für notwendig erachteten. Gemeinsam war ihnen die Herkunft aus einer Altersgruppe über 40 Jahre und trotz der subjektiven Symptomlosigkeit obstruktive und restriktive Ventilationsstörungen.

In der kortikoidbehandelten Gruppe des Stadiums II fiel auf, daß im Kurzintervall, in dem die Patienten unter der Medikation standen, zwar keine Totalremissionen jedoch auch nur in 2 Fällen Befundverschlechterungen auftraten. Erst in späteren Intervallen, in denen keine Steroide mehr verabreicht wurden, schritten granulomatöse und proliferative Veränderungen weiter fort, die dann bei ihrer Erkrankung wieder zum Einsetzen der Behandlung führten. So verschlechterten sich zwar nach 5-jähriger Beobachtungszeit die Krankheitsbilder von 9 Patienten, doch nur 3 gelangten in das fibrotische Stadium.

Insgesamt stellten wir fest, daß Lungensarkoidosen im Stadium I sowohl eine größere Rückbildungsfähigkeit als auch eine geringere Tendenz zum Fortschreiten als im Stadium II besaßen.

Lungenfunktionsstörungen, leichte wie schwere, existierten in allen Gruppen und zu jeder Zeit. Doch beobachteten wir sie im Stadium I weniger häufig als im Stadium II und dort vor allem nach mehrjähriger Laufzeit der Sarkoidose.

6. Die Akute Sarkoidose

15 unserer Patienten konnten wir dem Krankheitsbild der Akuten Sarkoidose zuordnen (= 12,5 %).
Bei einem Altersdurchschnitt von 35 Jahren kamen 5 Männer und 10 Frauen zur Aufnahme.
Gründe für ihre Einweisung waren stark ausgeprägte Allgemeinsymptome einschließlich Polyarthralgien (9 Patienten), Erythema nodosum (9 Patienten), Augen- und Hautbeteiligung (je 7 Patienten).

Im Rahmen unserer Aufnahmediagnostik konnte in allen Fällen Fieber, eine hohe Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit sowie eine thorakale Manifestation der Sarkoidose im Stadium I gefunden werden.

Bis auf 3 Patienten, die außer einem Erythema nodosum und dem Lungenbefund keine weiteren Symptome aufwiesen, wurden alle einer Kortikoidtherapie zugeführt. Mit einer durchschnittlichen Dauer von 10 Monaten und Grenzwerten von 2 bis 24 Monaten war sie der persönlichen Situation des einzelnen Patienten angepaßt und entsprach dem Verlauf bis zum Verschwinden der Allgemein- Haut- und Augensymptomatik bzw. bis zur röntgenologischen Remission oder einem stationären Befund.

Tabelle 11

	Akute S.					Chron. Sarkoidose				
	0	1	2	3	n	0	1	2	3	n
<? Jahre										
Abs.	2	?	9	2	15	2	15	74	14	105
%						2	14	70	14	
2-5 Jahre										
Abs.	6	1	5	2	14	9	17	50	16	92
%						10	18	54	18	
>5 Jahre										
Abs.	4	-	3	1	8	13	6	11	25	55
%						23	12	20	45	

Tab. 11: Verlauf, Akute - Chronische Sarkoidose

Im Vergleich zur chronischen Form muß der Akuten Sarkoidose eine wesentlich günstigere Prognose eingeräumt werden.
Von 14 im mittleren Zeitintervall nachuntersuchten Patienten konnten wir bei 6 eine Heilung verzeichnen, nur 2 wiesen eine röntgenologische Verschlechterung in das Stadium II auf.
Bei 8 Patienten konnten wir den Krankheitsverlauf über mehr als 5 Jahre beobachten. Die Hälfte der Fälle zeigte keine pathologischen Befunde mehr. Bei allen Patienten bestand hinsichtlich der Sarkoidose Symptomfreiheit.
Am häufigsten traten die Remissionen in einem Abstand von etwa 2 Jahren zum Diagnosezeitpunkt auf.
Verschlechterung bedeutete in allen Fällen einen Übergang in das Stadium II. Fibrotische Veränderungen waren niemals nachzuweisen.

Lungenventilatorische Einschränkungen wurden bei der akuten Form anhand der 1-Sekunden-Maximal-Exspiration und der Vitalkapazität seltener als bei der chronischen Form gefunden.

7. Rezidive

Definiert man das "Rezidiv" als Wiederaufflammen einer Erkrankung nach vorangegangener Verbesserung (aber nicht völliger Ausheilung), so können wir in dieser Studie häufig von Rezidiven berichten.
Fast ausschließlich traten sie in der kortikoid-behandelten Patientengruppe auf und entwickelten sich in etwa 3-monatigen Abständen nach Absetzen der Steroide.

In 5 Fällen sahen wir auch ein Wiederaufflammen der Lungensarkoidose nach vollständigen Remissionen. 2 dieser Patienten waren spontan abgeheilt, während 3 mit Kortikoiden behandelt worden waren. Die befund- und beschwerdefreien Intervalle waren 4-25 Monate lang gewesen. In 2 Fällen war der neue Befund mit dem Erstbefund identisch, 3 mal sahen wir einen Übergang in das nächste Stadium.

8. Letalität

Während der Beobachtungszeit verstarben 5 unserer Patienten.
Doch nur in einem Fall einer 59-jährigen Patientin mit Emphysembronchitis und Rechtsherzversagen lag ein Zusammenhang der Todesursache mit der Lungensarkoidose nahe.
Die restlichen 4 verstarben außerhalb unserer Klinik. Ihre Todesursachen waren entweder nicht in Erfahrung zu bringen bzw. standen in keinem Zusammenhang mit der Sarkoidose.

E. DISKUSSION

1. Methode

Wir beschrieben den Verlauf der Lungensarkoidose anhand von subjektiven Beschwerden der Patienten, anhand des Verlaufs von Röntgenbefunden und Lungenfunktionsprüfungen.
Inwieweit diese Parameter jedoch objektive Verlaufsbeurteilungen der Krankheit zulassen, muß diskutiert werden.
So beschrieb WURM (54) autoptisch festgestellte Sarkoidläsionen bei Patienten, die klinisch-röntgenologisch als geheilt eingestuft waren.
ARNDT und MAGNUSSEN (29, 1) sahen mikroskopisch sogar im Stadium I Lungenparenchymläsionen, die sich röntgenologisch nicht darstellten.
Wir konnten, wie auch andere Verfasser (39) nur bei einzelnen Patienten eine Proportionalität zwischen röntgenologischen und lungenventilatorischen Veränderungen feststellen.
Doch existieren gewichtige Gründe, die die Röntgenologie in den Mittelpunkt von Verlaufsbeobachtungen stellen:
Wie keine andere Untersuchungsmethode ist sie reproduzierbar und dokumentierbar. Durch den für die Sarkoidose pathognomonischen Verlauf erhalten wir Einblick in die Dynamik des pathologischen Geschehens, ohne den Patienten sehr zu belasten. Mit der Kenntnis ihrer Grenzen und unter Einbezug aller sonstigen zur Verfügung stehenden Diagnostika, erscheint sie uns -zwar nicht als beste-, so doch in Kombination mit einer Lungenfunktionsprüfung als heute bestmöglichste Methode zur Verlaufsbeurteilung der Lungensarkoidose.
Dies bestätigt auch ihre Verwendung bei allen Sarkoidosebeschreibern.

2. Patientengut

Mit einer Geschlechtsverteilung Männer : Frauen = 1:1 und einem mittleren Alter von 35 Jahren entsprach unser beobachtetes Patientengut dem in der Literatur als typisch beschriebenen Krankengut (3). 15 Patienten (= 12,5 %) rechneten wir der akuten Form der Sarkoidose zu, was unter dem europäischen Durchschnitt mit 15-33 % (5, 34, 57), aber über dem amerikanischen liegt, der mit 3 % (42) angegeben wird.

Zufällig wurde die Diagnose bei Pflicht-RRU- oder Untersuchungen im Rahmen anderer Erkrankungen in 43 % der Fälle gestellt. Dieser Prozentsatz wie auch die Anteile der zur Diagnose führenden krankheitsbedingten Symptome entsprechen denen anderer Kliniken (52). So wurden 31 % der Patienten von unspezifischen Allgemeinsymptomen, 7,5 % von einer Haut- und 4 % von einer Augensymptomatik in die Klinik geführt.

Bei der Aufnahme in unser ausgewertetes Krankengut achteten wir streng auf einen histologischen Befund, der mit dem Krankheitsbild der Sarkoidose vereinbar war. So konnten wir in 92 Fällen (= 77 %) einen Befall der Leber, in 16 Fällen einen Milzbefall, in 9 Fällen eine Hautbeteiligung und in 12 Fällen durch eine transthorakale Lungenbiopsie die Diagnose Sarkoidose sichern. Weniger häufig waren Bronchialschleimhaut und Lymphknoten zur Sicherung herangezogen worden.
Da wir bei all diesen Patienten noch zusätzlich eine Lungensarkoidose sahen, müssen wir in allen Fällen eine Beteiligung von mindestens 2 Organsystemen annehmen. Ob wir durch diese mehrfache Organbeteiligungen in Bezug auf Verlauf und Prognose eine Negativauswahl getroffen haben, läßt sich nicht entscheiden, doch möchten wir auf SONES (42) hinweisen, der in einer Studie eine ungünstigere Prognose erst bei 3 Manifestationsorten festgestellt hat. Vor allem Patienten mit Leber/Milzbefall bescheinigte er keine schlechtere Prognose. STONE (12) berichtet in einer Langzeitstudie von einem ungünstigeren Verlauf bei Patienten mit extrathorakalen Manifestationen.

Wie Untersuchungen an unserer Klinik (9) bestätigten, muß man extrathorakale Manifestationen, wie z.B. Leberbeteiligung, in einem höheren Prozentsatz bei der Sarkoidose erwarten, als dies früher angenommen wurde, nämlich in 80 - 90 %. Dies entspräche auch dem systemischen Charakter der Erkrankung.

3. Röntgenstadien

Der Hauptteil, nämlich 95 % unserer Patienten, wurde im Stadium I und II diagnostiziert. Bei 3 Patienten konnten röntgenologisch zum Diagnosezeitpunkt noch keine Lungenbeteiligungen festgestellt werden, die aber im Laufe der Beobachtungszeit noch auftraten. Die frühere Ansicht, die Sarkoidose begänne immer mit einem intrathorakalen Befall wurde schon von anderen Verfassern (29, 34) angezweifelt.

Treten bei manchen Beschreibern Verlaufsänderungen und hier vor allem Totalremissionen hauptsächlich oder ausschließlich innerhalb von 18 Monaten zum Krankheitsbeginn (58) auf, so verwundert in unserer Studie die Konstanz der Befunde in dieser Zeit. Der Grund hierfür liegt sicherlich in der Wahl des Zeitpunktes der Befunderhebungen, die einen kurzfristigen Kortikoideffekt nicht zur Darstellung kommen ließen (s.o.). Am häufigsten waren Übergänge in andere Stadien, vor allem in das Stadium 0, etwa 2 Jahre nach dem Diagnosezeitpunkt zu beobachten. Darin stimmen wir mit SONES (42) überein, der diesen Zeitpunkt mit 22 Monaten angibt.
Bei 63 Patienten, die wir länger als 5 Jahre beobachten konnten, trafen wir nur noch in 54% der Fälle ein Stadium I oder II an, während 27 % röntgenologisch geheilt und rund ein Fünftel in das fibrotische Stadium III gelangt waren. Übergänge in dieses irreversible Stadium werden in der Literatur auch mit etwa 20 % (52) angegeben.

Abgesehen von diesen Trends erscheint es uns nicht möglich für den Einzelfall eine Verlaufsprognose zu stellen, weil sowohl alle Stadien durchlaufen werden können, als auch zu jeder Zeit ein stationärer Befund oder eine Heilung auftreten kann.

Auch innerhalb eines Stadiums waren regressive, stationäre und progressive Verlaufstendenzen möglich, die jederzeit stoppen oder in eine gegensätzliche Verlaufsrichtung gehen konnten.

Bei der Bestandsaufnahme der Lungenventilationsstörungen sahen wir keine für die Sarkoidose typische Einschränkung. Trotz 100 %-iger intrathorakaler Beteiligung konnten wir während des gesamten Verlaufs in 70 - 80 % der Fälle normale Befunde erheben.

Häufiger auftretende Einschränkungen sahen Untersucher bei der Lungensarkoidose anhand von Messungen der Compliance und der alveolokapillären Diffusion mit CO und O_2 (15, 17).
Ventilationsstörungen treten erst bei größeren Sarkoid-Läsionen auf, während die Diffusionskapazität feinere Störungen früher anzeigt.

Eine Proportionalität von Röntgenbild und Lungenfunktion im Verlauf konnte nur bei einzelnen Patienten beobachtet werden. Gründe hierfür sind die nicht mögliche Quantifizierbarkeit des Röntgenbildes (14) und morphologische Veränderungen in einem Größenbereich, der röntgenologisch nicht zugänglich ist (14, 39).

Bei Verlaufsbetrachtungen der Lungensarkoidose sollten daher sowohl Röntgenbild und Lungenfunktion und hier vor allem Diffusionsparameter für die Beurteilung des Krankheitsbildes herangezogen werden.

4. Die Behandlung der Sarkoidose

Zur Behandlung der Sarkoidose kamen bis zum heutigen Tag eine Vielzahl von Methoden und Medikamenten zur Anwendung. Überzeugende therapeutische Erfolge konnten nur wenige aufweisen: Resochin, das jedoch wegen der Erzeugung irreversibler Retinopathien (22) abgelehnt wird; die Umstimmungstherapie, die von BREYNE (7) empfohlen wird und Kortikoide, die relativ übereinstimmend als Mittel der Wahl angesehen werden.

Ungeachtet dieser Übereinstimmung herrscht jedoch eine rege Diskussion über Indikationsstellung und Effizienz dieser Stoffgruppe. In zahllosen klinischen Studien werden Ergebnisse veröffentlicht, die in einer großen Spannweite von Mißerfolgen bis zu euphorischen Erfolgen berichten. Ursachen für diese Unterschiede sind verschieden geartete Patientenkollektive mit verschieden großen Anteilen an kortikoid-behandelten Patienten und Modifikationen der Behandlung selbst, was Indikation, zeitliches Einsetzen, Dosierung und Dauer der Medikation betrifft. Von allergrößter Bedeutung ist auch die Zeitwahl, wann Verlaufskontrollen durchgeführt werden.

Das Hauptproblem der Behandlung der Sarkoidose besteht in der richtigen Indikationsstellung. Bei vielen Patienten ist sie wegen der spontanen Besserung bzw. wegen der Symptomlosigkeit bei konstant pathologischen Befunden nicht notwendig. Andererseits muß sie bei progressiven Verläufen dringenst gefordert werden, um Übergänge in Zustände, wie der Fibrose, zu verhindern, die für den Patienten einschneidende Verminderung der Lebensqualität und der Lebenserwartung überhaupt bedeuten würden. In diese Abwägungen müssen auch mögliche Nebenwirkungen der Kortikoide, abhängig von der Höhe und Dauer der Dosierung mit einbezogen werden.
Absolute Indikationen müssen akut lebensgefährdende Manifestationsorte wie Myokard und ZNS und wegen einer drohenden Erblindung auch Augenlokalisationen sein.
Ausschlaggebend für eine Kortikoid-Behandlung in unserer Klinik war immer die Einzelsituation eines Patienten, d.h. das subjektive Befinden mit einer ausgeprägten Allgemeinsymptomatik, erhebliche Lungenfunktionseinschränkungen, progressive Verläufe anhand einer Röntgen-Verlaufsserie festgestellt und eine akute Verlaufsform der Erkrankung.

So kamen in unserer Studie 48 % der Patienten zur Behandlung. Mit diesem Prozentsatz lagen wir im Vergleich zu anderen Kliniken im Durchschnitt. Prozentangaben schwankten dort von 30 bis 100 % (34, 41). Ab-

hängig waren diese Angaben natürlich von verschiedenen Indikationsstellungen: von Grundsätzen, niemals das Stadium I zu behandeln (48), niemals symptomlose Patienten zu behandeln (48) bis zur Behandlung aller extrathorakalen Manifestationen und überhaupt aller Sarkoidose-Patienten (34) gab es alle Abstufungen und Möglichkeiten. Relative Übereinstimmung herrschte in der Ansicht der Nichtbehandlungsbedürftigkeit des Löfgren-Syndroms (47, 57), das aber in unserer Klinik wegen der meist ausgeprägten Allgemeinsymptomatik als Indikation galt.

5. Behandelte und unbehandelte Patienten

Bei unseren Verlaufsbeobachtungen im Intervall <2 Jahre sahen wir bei 120 Patienten 4 % Remissionen, 14 % Verbesserungen und 13 % Verschlechterungen, während 70 % der Patienten ihren Erstbefund beibehalten hatten.
In der Literatur werden für teilweise behandelte Patienten-Kollektive Verbesserungsquoten von 7 - 32 % (18, 58) angegeben. Aufgetrennt nach einer Behandlung existierten sogar noch größere Spannweiten: so wurden Heilungsziffern in kortikoidbehandelten Gruppen von 23 - 71 % (19, 20, 24), in unbehandelten Gruppen von 33 - 68,5 % (20, 32, 41) beobachtet.

Das Zustandekommen dieser Zahlen, die Patienten in verschiedenen Studien bessere und schlechtere Prognosen ausstellen würden, erklärt sich mit verschieden gearteten Patientenkollektiven und Methoden. Den größten Einfluß nahmen verschieden hohe Anteile an akuten Sarkoidosefällen, die eine wesentlich günstigere Prognose aufweisen (s.u.), verschieden strenge Indikationsstellungen für eine Kortikoid-Therapie und die zeitliche Lage der Verlaufskontrollen zum Therapieende.

In unserer Kortikoid-Gruppe, in der wir aufgrund progressiver Verlaufstendenzen eine deutlich schlechtere Prognose erwartet hätten,

zeigte sich innerhalb 2-er Jahre mit 17 % an verbesserten und 12 % an verschlechterten Befunden mehr prozentuale Verbesserungen und weniger Verschlechterungen als bei Unbehandelten.
Nachdem die meisten behandelten Patienten entweder in dieser Zeit noch unter Kortikoid-Therapie standen oder ihre Behandlungen nur kurze Zeit vorher abgeschlossen worden waren, führten wir diese günstigen Verlaufsbefunde auf einen suppressiven Effekt der Glukokortikoide zurück. Einen kurativen Effekt dieser Medikamente können wir nicht annehmen, da nur bei einem Patienten eine vollständige Heilung in dieser Zeit zu beobachten war.

Ähnliche Verlaufsbeobachtungen wurden von vielen Untersuchern gemacht (19, 25, 30, 44). HAROLD et al. (19) führte in einer "kontrollierten Studie" mit einem dem unsrigen vergleichbaren Patientengut Verlaufskontrollen nach 3 Monaten und 5,3 Jahren durch. Nach 3 Monaten sah er insgesamt bei 38 % seiner Fälle Verbesserungen (= Heilungen und Verbesserungen in unserem Sinn). Während diese bei Kortikoid-behandelten in 53 % der Fälle auftraten, waren es in der unbehandelten Gruppe nur 24 %. Nach einer erneuten Kontrolle nach 5,3 Jahren, nach Absetzen der Kortikoide, gab es keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen beiden.

Die bei uns insgesamt niederen Zahlen für Heilungen und Befundverbesserungen erklären sich mit der Zeitwahl der Befunderhebungen. So traten Einflüsse der Kortikoide nur direkt während ihrer Verabreichung auf. Nachdem wir versucht hatten, möglichst spät, gegen Ende der Zeitintervalle Kontrollbefunde zu erheben, waren bei 40 unserer 58 behandelten Patienten zu diesem Zeitpunkt Kortikoide kurz vorher abgesetzt worden und teilweise Rezidive aufgetreten, sodaß Kortikoideffekte, wie sie JOHNS (25) bei allen seinen Behandelten während der Verabreichungszeit beschrieb, bei uns nicht zur Beachtung gekommen waren. JOHNS (25) gab dafür nach Ausschleichen der Kortikoide Rezidive bei 70 % seiner Patienten an.

MIKAMI (30), der in einer doppelten Blindstudie 50 % seiner Patienten einer prinzipiell 6-monatigen Kortikoid-Therapie unterzog, sah einen deutlichen Behandlungseffekt nach einem Monat, schon nach einem Jahr gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Patienten.

Im Intervall 2-5 Jahre sahen wir bei Unbehandelten mit 18 % doppelt so viele Totalremissionen wie bei Behandelten. Insgesamt waren nur noch in 52 % der Fälle gegenüber dem Ausgangsbefund konstant gebliebene Befunde zu beobachten. Diese Zahl reduzierte sich nach 5 Jahren auf 22 %. In diesem Intervall, in dem nur noch 7 unserer 63 kontrollierten Patienten unter Kortikoiden standen, konnten wir 27 % Heilungen und 10 % Verbesserungen verzeichnen; 41 % wiesen einen verschlechterten Befund auf. Von diesen 26 Patienten waren aber nur 14 im fibrotischen Stadium III.
Andere Verfasser gaben 6 % (40), resp. 14 % (48) Übergänge in das Stadium III an, WURM (48) berichtet ebenfalls von 20 %. Diese fibrotischen Veränderungen konnten in unserer Studie zu jeder Zeit auftreten.
Einzige Möglichkeit, sie zu verhindern, ist eine prophylaktische Kortikoid-Behandlung. Deshalb müssen alle Sarkoidosepatienten auf die Wichtigkeit von regelmäßig durchgeführten Verlaufskontrollen hingewiesen werden, die dann bei festgestellten progressiven Verläufen einen sofortigen Kortikoideinsatz zur Konsequenz haben müssen.
Dem symptomlosen schleichenden Übergang in die Fibrose ist es wohl zuzuschreiben, daß wir bei 5 unbehandelten Patienten, die keine Veranlassung zu Kontrolluntersuchungen sahen, anläßlich der Untersuchung zur Anfertigung dieser Arbeit eine Lungenfibrose entdecken konnten, die mit einer rechtzeitigen Behandlung vielleicht zu verhindern gewesen wäre.

Ebenfalls 5 Patienten waren trotz einer Kortikoid-Behandlung in das fibrotische Stadium gelangt. Unter ihnen 2 während einer ununterbrochenen Kortikoid-Medikation. Wie in der Literatur (57) beschrieben, interpretierten wir dies als "Kortikoid-Resistenz".

BREYNE (8) beobachtete häufiger im Anschluß an eine Kortikoid-Therapie fibrotische Übergänge und begründete diese Erscheinung mit einem negativen Einfluß der Medikamente auf den immunologischen Selbstheilungsmechanismus. Wir sahen direkt im Anschluß an unsere Behandlung keine derartigen Reboundeffekte.
Wir, wie auch andere Sarkoidose-Beobachter (19, 56), werten den Einfluß der Steroide nur während ihrer Verabreichung als suppressiv. Sie können den natürlichen Ablauf der Erkrankung letzten Endes nicht beeinflussen, sondern nur aufschieben. Ihr Wert besteht darin, die momentane Aktivität der Erkrankung zum Fortschreiten durch Blockierung des Immunsystems zu unterbrechen, bis sich ein niederer Aktivitätsgrad eingestellt hat, d.h. bis eine regressive Tendenz, die bis zur Spontanheilung führt, eingeschlagen wird oder zumindest keine Tendenz zur Verschlechterung mehr besteht. Patienten, deren Krankheitsaktivität nicht erlischt, müßten dann konsequenterweise lebenslang behandelt werden.
JOHNS (zit. bei 17) ist deshalb der Meinung, daß dies für 50 % aller chronischen Sarkoidosefälle zutreffen würde. Unserer Meinung nach dürfte die Zahl der lebenslang zu therapierenden höchstens so hoch sein wie die Zahl der Patienten, bei denen wir unser Ziel, eine Fibrosierung zu verhindern, mit einer temporären Behandlung nicht erreicht haben. Retrospektiv für die Patienten unserer Studie wären dies höchstens 20 % der Kortikoid-Behandelten gewesen.

In vielen Fällen wäre auch eine derartig lange Therapie wegen bestehender bzw. auftretender Kontraindikationen nicht möglich.

Der Versuch einer Behandlung ist auch bei Patienten im Stadium III angezeigt. Hier ist der Wert wegen immer vorhandener Lungenfunktionseinschränkungen subjektiver Natur. Eine progressive Fibrose kann im allgemeinen aber nicht verhindert werden.

Über seine Beobachtung, daß unter Kortikoid-Therapie ähnliche Prozentsätze an Patienten zu einer Remission kamen wie Unbehandelte, mutmaßte HOYLE (20), daß jene Fälle auch spontan ohne Therapie geheilt wären. Er unterstützt seine Behauptung mit der Beobachtung, daß diese Remissionen erst kurz nach dem Absetzen der Steroide auftraten und die remittierten Patienten nicht mehr rückfällig wurden. Die Zahl dieser Patienten gab er mit 23 % an.
Wir konnten diese Beobachtung nur teilweise nachvollziehen. So kamen die meisten Patienten in einem Abstand von 2 Jahren zu einer Remission, auch in einer Zeit, in der Kortikoide größtenteils schon abgesetzt worden waren.

In allen Zeitintervallen waren jedoch Heilungen bei Unbehandelten häufiger. So konnten wir auch nach 5 Jahren 31 % Spontanheilungen, bei Kortikoid-Behandelten nur 21 % Heilungen verzeichnen. Gemäß unserer Indikationsstellung wollten wir Patienten behandeln, die einen hohen Aktivitätsgrad der Erkrankung besaßen und denen deshalb eine stärkere Tendenz zum Fortschreiten eigen war. Aus diesem Grund werden geringere Heilungsziffern bei diesen hinsichtlich einer progressiven Verlaufstendenz selektionierten Patienten verständlich. Unser Behandlungseffekt war nicht der einer Heilung, sondern sollte den Patienten in einer aktiven Krankheitsphase vor einer Lungenfibrose bewahren. Nach Überwindung dieser Phase konnte er spontan ausheilen bzw. eine Konstanz im Verlauf beibehalten. Langzeitbehandlungen mit Kortikoiden bei allen Patienten sind deshalb überflüssig und bräuchten dem Patienten wegen gerade bei langer Verabreichung auftretender Nebenwirkungen nicht zugemutet werden. Aus diesem Grund sind Therapiepausen angezeigt, die dem Untersucher Auskunft über die natürliche Aktivität der Erkrankung und damit über die weitere

Behandlungsbedürftigkeit geben können. REFVEM (35) schlägt Behandlungspausen zur Aktivitätsprüfung nach jeweils einjähriger Therapie vor.

Während unserer Studie sahen wir auch Rezidive nach "totaler röntgenologischer Ausheilung" der Sarkoidose. Sie traten sowohl bei Spontangeheilten als auch bei unter Steroiden remittierten Patienten auf. Deshalb sollen auch bei ausgeheilten Patienten regelmäßige Verlaufskontrollen durchgeführt werden.
Manche Verfasser (36) bestreiten Rezidive nach Totalremissionen.

6. Alter und Lungensarkoidose

Wir sahen einen günstigen Verlauf bei Patienten, deren Alter am Diagnosezeitpunkt und damit am ungefähren Krankheitsbeginn kleiner als 20 und größer als 50 Jahre war. Von insgesamt 4 unter 20-Jährigen heilten 3 spontan, einer nach Kortikoidgabe ab. Während in den drei Altersklassen von 20 bis 49 Jahren in allen Zeitintervallen keine Unterschiede im Verlauf zu erkennen waren, fiel uns bei Patienten, deren Krankheitsbeginn im 5. Lebensjahrzehnt und später lag, ein relativ benigner Verlauf auf. Nie kam es zu einer Lungenfibrose.

Von 5 Patienten, die mit Kortikoiden behandelt wurden und trotzdem im Verlauf unserer Beobachtungszeit eine Lungenfibrose entwickelten, entstammten 4 der Altersgruppe 20-29. Offenbar existiert in diesem Alter eine Disposition, die sowohl die Entstehung als auch eine fortschreitende Tendenz der Lungensarkoidose begünstigt.
Da es in dieser Altersgruppe überwiegend behandelte Patienten gab, die später Remissionen oder konstante Befunde zeigten, vermuteten wir keinen bahnenden Effekt der Kortikoide auf eine spätere Fibrosierung, wie BREYNE (8) dies argwöhnt.

Schon WURM (53) stellte eine spekulative Beziehung zwischen dem in bestimmten Altersgruppen vorherrschenden Auftreten der Sarkoidose und der Lebenskurve der Nebenniere (37) auf. Diese hormonellen Faktoren

wären auch bei dem Parallelismus Prognose-Alter zu diskutieren. Exakte Erklärungen kann es bei unserem augenblicklichen Wissensstand über die Ätiologie der Sarkoidose nicht geben.

Fragen nach der altersabhängigen Prognose stellten auch andere Beobachter: YAMAMOTO (58) errechnete in einer Faktorenanalyse verschiedener den Verlauf der Sarkoidose beeinflussenden Parameter ein Alter über 35 als wichtigstes Kriterium für eine ungünstige Prognose. WURM (56), der Alter und regressive Röntgenbefunde in Beziehung setzte, erhielt eine direkte Proportionalität zwischen sinkendem Alter und der Zahl der Remissionen.

7. Verlauf und Geschlecht

Mehr Verlaufsverbesserungen und damit eine günstigere Prognose für weibliche Patienten konnten wir im mittleren Zeitintervall und dann verstärkt nach 5 Jahren sehen. Fast die Hälfte unserer 28 Patienten zeigten regressive Verläufe, 10 wurden als geheilt angesehen.

In der vergleichbaren Zeit gab es bei Männern in einem Viertel der 35 Patienten Verbesserungen, ein Fünftel zeigte Remissionen. Die Hälfte der Patienten wiesen Befundverschlechterungen auf.

Auch WURM (56) sah bei 1535 ausgewerteten Patienten mehr Remissionen und weniger Verschlechterungen in der weiblichen Untergruppe. Selbst der Anteil der an den direkten Folgen der Sarkoidose gestorbenen Frauen an der Letalitätsziffer war geringer.
Wir interpretierten diese Erscheinungen zum einen mit einem höheren Anteil an Akuten Sarkoidosen, die eine sehr hohe Rate an Remissionen zeigen (s.u.) in der Patientinnengruppe, zum anderen mit dem Einfluß hormoneller Faktoren. Auf einen solchen Einfluß weisen auch Verlaufsbeobachtungen während Schwangerschaften hin (16, 53).

8. Verlauf und Röntgenstadien

Bei Verlaufsbeobachtungen von 55 Patienten des Röntgenstadiums I (darunter 15 Patienten mit einer Akuten Sarkoidose) und 57 Patienten aus dem Stadium II können wir den Patienten mit einer bihilären Adenopathie eine günstigere Prognose ausstellen.
Im Vergleich zum Gesamtkollektiv (siehe Tab. 10), das nach 5 Jahren einen Anteil von 27 % an Remissionen aufwies, zeigten 12 von 28 Patienten (= 43 %) des Stadiums I keine Krankheitszeichen mehr. 4 von 11 Fällen remittierten nach einer Kortikoid-Therapie, 8 von 17 spontan. Dieser hohe Anteil rechtfertigte unsere Zurückhaltung beim Einsatz von Kortikoiden, die nur bei 36 % der Patienten des Stadiums I verabreicht wurden. Nur ein Patient aus dieser Gruppe zeigte am Ende der Beobachtungszeit fibrotische Veränderungen.

Eine strengere, aber keine absolute Indikation für Steroide,stellten wir im Stadium II, sodaß insgesamt 56 % der Patienten behandelt wurden. So kamen in dieser Gruppe Remissionen zwar vor, doch waren sie im Vergleich zum Stadium I viel seltener. In unserem mittleren Zeitintervall sahen wir 6 von 49 (= 12 %), nach 5 Jahren 4 von 31 Patienten (= 13 %) mit einer Totalremission.

Häufiger als im Stadium I waren Befundverschlechterungen zu beobachten: 16 von 31 Patienten (= 52 %) zeigten nach 5 Jahren einen fortgeschrittenen Röntgenbefund.

Der Wert der Kortikoid-Medikation bestätigte sich in der Tatsache, daß nur 3 der behandelten Patienten in das Fibrotische Stadium gelangt waren. Dagegen sahen wir bei 5 Patienten aus der unbehandelten Gruppe lungenfibrotische Befunde nach 5 Jahren, wobei es sich ausschließlich um Patienten handelte, die unserer Aufforderung zu regelmäßigen Kontrollen nicht nachkamen.

Im Verlaufstrend ähnliche Ergebnisse nach vergleichbaren Beobachtungszeiten liegen auch von anderen Verfassern vor.
WURM (56) sah in einer Studie mit 1700 Fällen regressive Röntgenbefunde (entsprechend unserer Parameter 1 und 2 zusammen) im Stadium I bei 40 %, im Stadium II bei 32 % seiner Patienten.
SONES (42) berichtet von 30 % an Heilungen (unser Parameter 1) im Stadium I. ROTH (36) von 49 % im Stadium I und 13 % im Stadium II.
JAMES (21) gibt im Stadium I 60 % Verbesserungen nach Kortikoid-Therapie, 88 % spontane Verbesserungen an; für Patienten im Stadium II bei Unbehandelten 47 %, nach Kortikoiden noch 14 %.

Während die Prognose des Stadiums I, bedingt durch hohe Anteile an Spontanheilungen, als gut zu bezeichnen ist und außer bei lebensbedrohlichen Manifestationen und progressiven Verläufen keinen Kortikoid-Einsatz rechtfertigt, ist der Wert dieser Medikamente im Stadium II unbestritten. Sie können - vorausgesetzt ausreichend langer und hoher Verabreichung - während aktiver Krankheitsphasen den Übergang in eine Lungenfibrose verhindern.

Bedingt durch vorhandene Remissionen und konstante Befunde im Verlauf bei Unbehandelten sehen wir jedoch keinen Anlaß einer absoluten Indikationsstellung für das Stadium II, wie dies von einigen Verfassern gefordert wird (51, 57).

Die Behandlung, wie auch ihre Länge, müssen sich nach dem Aktivitätsgrad des einzelnen Patienten richten. Dagegen sind regelmäßige Verlaufskontrollen in jedem Stadium der Erkrankung notwendig. Die Patienten müssen mit aller Dringlichkeit auf sie hingewiesen werden. Bei Erkennen einer fortschreitenden Tendenz, die für den Patienten fast immer symptomlos einhergeht, ist dann mit einer sofortigen Kortikoid-Therapie zu beginnen, die in Einzelfällen lebenslang erforderlich ist (17).

Remissionen nach Erreichen des Stadiums III kommen nicht mehr vor, regressive Tendenzen sind jedoch in der Anfangsphase unter Kortikoid-

gabe noch möglich. Wegen der Irreversibilität der Fibrose werden sie mit einem Rückgang von granulomatösen Veränderungen bei gleichzeitigen vorhandenen proliferativen Veränderungen begründet (51). Der Wert der Steroid-Gabe liegt auch in der Linderung der subjektiven Beschwerden (51) die sich auch bei unseren Patienten zeigte, während eine progressive Fibrose meist nicht zu verhindern war.

9. Die Akute Sarkoidose (Löfgren-Syndrom)

Die akute Verlaufsform der Sarkoidose nahm in unserem Gesamtkollektiv einen Anteil von 12,5 % ein. Ihre Häufigkeit wird sonst mit 20 % (5) bis zu einem Drittel (57) der Sarkoidosefälle angegeben.

Wie bei anderen Verfassern (40, 47) zeigte sich auch bei uns hinsichtlich des Vorkommens eine Dominanz des weiblichen Geschlechtes (10 von insgesamt 15 Patienten).

Während in der Literatur (31, 47, 50, 57) relative Übereinstimmung in der Nichtbehandlungsbedürftigkeit der akuten Form besteht, wurde an unserer Klinik wegen der teilweise stark ausgeprägten Allgemeinsymptomatik mit Kortikoiden behandelt. So wurden 12 der 15 Patienten einer Therapie zugeführt, deren Beschwerden sich auch prompt besserten.

Nach einer Behandlungszeit von 2-5 Jahren konnten wir bei 6 von 14, nach 5 Jahren bei 4 von 8 Patienten keine pathologischen Befunde mehr erheben. Alle Patienten mit einer progressiven Verlaufstendenz, d.h. 2 Patienten nach 2-5 Jahren und einer nach 5 Jahren, waren röntgenologisch im Stadium II einzuordnen, Fibrosierungen der Lunge waren nie nachzuweisen.

Diese Zahlen lassen auf eine günstigere Prognose als bei der chronischen Form schließen. WURM (54) berichtet von 80 % Remissionen bei unbehandelten Patienten innerhalb eines Jahres, RADENBACH (34) in einer Übersichtsarbeit von einem Drittel der Fälle, während bei 20 % ein Übergang in die chronische Form stattfinden soll.

Wegen zu geringer Patientenzahlen ist keine Aussage über einen Steroideffekt auf den langfristigen Verlauf möglich. Remissionen sahen wir jedoch sowohl bei Behandelten als auch bei Unbehandelten. Wegen der schon natürlicherseits vorkommenden hohen Zahlen an Spontanremissionen ist es aber generell schwierig, einen Einfluß von Kortikoiden zu verifizieren.
TEIRSTEIN (23) vertritt die Meinung, daß die günstigere Prognose der Akuten Sarkoidose allen Sarkoidosen gemein wäre. Er begründet dies durch hohe Dunkelziffern an Patienten, die nie Symptome hätten, nie zufällig diagnostiziert würden und spontan abheilten, sodaß nur eine hinsichtlich der Prognose Negativauswahl an Patienten der chronischen Form stattfinden würde, während Patienten mit einem auffälligen Symptom wie z.B. dem Erythema nodosum einen "echten Querschnitt" des Sarkoidosevorkommens bieten würden.
Solange jedoch die Ätiologie der Sarkoidose, vielleicht sogar die verschiedenen Ätiologien der Akuten und Chronischen Sarkoidosen nicht geklärt sind, müssen wir aufgrund unserer klinischen Beobachtungen eine akute und chronische Form annehmen, wobei der akuten eine günstigere Prognose eigen ist.

10. Rezidive

Rezidive werden mit unterschiedlichen Häufigkeiten in allen Verlaufsstudien beschrieben. Die Spannweite der Prozentzahlen reicht von 22 % (43) bis 70 % (25) und beschränkt sich fast ausschließlich auf kortikoidbehandelte Patienten nach Absetzen der Therapie. Verschiedene Angaben der Rezidivhäufigkeit erklären sich mit der Korrelation der Kortikoid-Verabreichungszeit und dem Zeitpunkt der Befunderhebungen während der Verlaufskontrollen: erfolgen Verlaufskontrollen während der Therapie, so ist die Zahl der Rezidive niedrig, erfolgen sie nach Absetzen der Therapie, so können sie häufiger beobachtet werden. Mit steigendem zeitlichen Abstand zum Therapieende werden sie wieder seltener. Diese Rezidive entsprechen dem natürlichen Ablauf der Er-

krankung, nachdem die Immunsuppression der Kortikoide wegfällt (s.o.).

Rezidive existieren aber auch bei Nichtbehandelten. Ihr Auftreten korreliert wahrscheinlich mit einem uns unbekannten immunologischen Geschehen oder mit einer erneuten Auseinandersetzung des Organismus mit dem auslösenden Agens.

Entgegen anderer Ansichten (36) sahen wir auch Rezidive nach völliger Abheilung der Sarkoidose. Bei 5 Patienten, von denen 2 sogar spontan abgeheilt waren, stellten wir in Abständen von 4 Monaten bis zu 14 Jahren ein Wiederaufflammen der Erkrankung fest. Stellvertretend für diese Patienten möchten wir von einem 38-jährigen Patienten berichten, dessen Lungenstadium II zufällig bei einer RRU festgestellt wurde. Nach 15-monatiger Verlaufsbeobachtung erhielt er über 89 Monate Kortikosteroide. Bis zu einem Jahr danach war kein pathologischer Befund mehr zu erheben. Eine dann durchgeführte Kontrolle ergab lungenfibrotische Veränderungen im Sinne eines Röntgenstadiums III. Interessant war auch der Verlauf der Lungenfunktionsbefunde: eine am Diagnosezeitpunkt schwere Obstruktion war verschwunden, während sich eine restriktive Einschränkung erst entwickelt hatte.
Dieser Fall zeigt uns die Notwendigkeit von Verlaufskontrollen auch bei abgeheilten Patienten auf und bestätigt uns die Unberechenbarkeit des Krankheitsverlaufes der Sarkoidose.

11. Letalität

In unserer Studie war es nicht möglich, Aussagen über die Letalität der Sarkoidose zu erhalten.
Andere Verfasser berichten von 0,3 (54) bis zu 11 % (46). WURM (54) konnte in einer Verlaufsarbeit anhand von 3000 Patienten Letalitätsziffern von 0,57 %, 1,2 % und 3,98 % proportional der Altersgruppen <20, 20-40 und >40 Jahre ermitteln. Verglichen mit der Sterberate einer

Normalpopulation war dies 4mal so hoch (54). VISKUM (46) errechnete einen 2,5 fachen Anstieg der Sterberate.
Sarkoidosebedingte Todesursachen sind seltener Beteiligungen des ZNS und des Myokards, sondern fast immer Folgen der Lungenbeteiligung, wie das Kor Pulmonale mit Rechtsherzversagen.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand von 120 histologisch gesicherten Sarkoidose-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 35 Jahren am Zeitpunkt der Diagnosestellung beschrieben wir den Verlauf der Lungensarkoidose. Beurteilungskriterien waren Röntgenverlaufsserien unter Einbeziehung der Lungenfunktion und des aktuellen Beschwerdebildes.
Die Beobachtungsdauer betrug im Mittel 73 Monate und lag bei 106 Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, während 63 Patienten länger als 60 Monate beobachtet werden konnten.
Während Verlaufsbeobachtungen innerhalb 2-er Jahre noch 70 % konstant pathologische Befunde zeigten, sahen wir nach 5 Jahren in 27 % Remissionen, 10 % Verbesserungen, 22 % konstante Befunde und in 41 % Befundverschlechterungen.
20 % der Patienten waren am Ende unserer Beobachtungszeit im prognostisch ungünstigen Stadium der Fibrose.
48 % der Patienten wurden mit Kortikoiden behandelt. Therapieeinflüsse zeigten sich prompt, waren aber auf die Zeit der Verabreichung begrenzt.
Den festgestellten ungünstigen Verlauf von kortikoid-behandelten Patienten nach Absetzen der Therapie interpretierten wir nicht als negativen Kortikoid-Effekt, sondern betrachteten kortikoid-behandelte Patienten gemäß unserer Indikationsstellung als hinsichtlich des Verlaufs negativ selektioniertes Krankengut.
Verschiedene Momente beeinflußten den Verlauf und damit die Prognose der Lungensarkoidose. Einen günstigen Effekt konnten wir bei folgenden zeigen: Zugehörigkeit zur Akuten Sarkoidose (Löfgren-Syndrom), zum Röntgenstadium I, zum weiblichen Geschlecht und zu einer Altersgruppe unter 20 Jahren.

G. LITERATURVERZEICHNIS

(1) ARNDT, H., G. TABORI, H. BEHREND — Störungen der Lungenfunktion bei der Lungensarkoidose, Der Internist 10, (1969) 313

(2) BAUR, X., FRUHMANN, G., DAHLHEIM, H. — Wertung des Plasmaspiegels von Angiotensin-I-Konverting-Enzym für die Diagnose und den Krankheitsverlauf der Sarkoidose. Vortrag 85. Tagung der Deutsch. Gesellsch. f. Inn. Med., Wiesbaden (1979) 353, 285-286

(3) BEHREND, H. — Zur Klinik der Sarkoidose, Bericht über die Sarkoidose-Tagung in Höchenschwand, am 17. und 18. Mai 1968 (1968) 28-39

(4) BESNIER, E. — Lupus pernio de la face, Ann.de Dermat. et Syph.10 (1889), 333

(5) BLOEDNER, C.D. — Die Behandlung der pulmonalen Sarkoidose, Dtsch.med.Wschr.101 (1976) 86-87

(6) BOECK, C. — Multiple Benign Sarcoid of Skin, J. Cutan. and Genito-Urin.Dis.17 (1899) 543

(7) BREYNE, H. — Therapie der Sarkoidose, MMW 36 (1970) 1607-1611

(8) BREYNE, H. — Behandlung der Pulm.Sarkoidose, Dtsch. med.Wschr.101 (1976) 515-516

(9) BRUGGER, E., H.J. SPECH, G. KASSLER — Laparoskopie bei Lungenerkrankungen, Dtsch.med.Wschr. 100 (1975) 278-284

(10) BUNDSCHU, H.D. — Klinik und Therapie der Sarkoidose, Med. Welt, Bd. 27, Heft 3 (1976) 101-105

(11) CARA, M. — Auswertung einer stat. Untersuchung der der ventilatorischen Funktionsgrößen bei normalen Personen. Europ. Gemeinsch. für Kohle und Stahl, Arbeitsdokument (1958) 6082/58d

(12) DANIEL, J. M.D. STONE, A. SCHWARTZ — A Long-Term Study of Sarcoid and Its Modification by Steroid Therapy, Amer. J. Med. Vol. 41 (Oct. 1966) 528-540

(13) DEENSTRA, H. — Sarcoidosis, Diseases of the Chest (1968) 53, 57-61

(14) DOLL, E.K. K. KRÖPELIN — Die Lungenfunktion bei Sarkoidose. Bericht über die Sarkoidose-Tagung in Höchenschw. am 17. und 18. Mai (1968) 58-65

(15) EMERGIL, C., B. J. SOBOL, H. WILLIAMS — Long-Term Study of Pulmonary Sarcoidosis J. chron. Dis. Vol. 22, (1969) 69-86

(16) EWERT, E.G. — Sarkoidose und Schwangerschaft, Bericht über die Sarkoidose-Tagung in Höchenschw. am 17. und 18. Mai (1968) 76-85

(17) FAVEZ, G. — Die Sarkoidose, Dtsch. Med. Wschr. 100 (1975) 2574-2579

(18) GENDEL et alii — Sarcoidosis, Amer. J. Med. (Feb. 1952) 216

(19) HAROLD, L., D. ISRAEL, R.A. BEGGS — A Controlled Trail of Prednisone Treatment of Sarcoidosis, Proceedings of the VIth International Conference on Sarcoidosis, (United Park Press) (Tokyo (1974) 529-532

(20)	HOYLE, C., H. SMYLLIE, C. LEAK	Prolonged Treatment of Pulmonary Sarcoidosis, with Corticsteroids, Thorax 22, (1974) 519-524
(21)	JAMES, D.G. A.D. THOMSON	The Course of Sarcoidosis and its Modification by Treatment, The Lancet, Sat. 23, May (1959) 1057-1061
(22)	JAMES, D.G.	Therapie der Sarkoidose, Internist 10, Heft 8 (1969) 316-320
(23)	JOHNS, C., T.G. VILLAR	Discussion, Proceedings of the VIth International Conference on Sarcoidosis, Tokyo (1974) 499
(24)	JOHNS, C., ZACHARY, J., M.C. RILEY	Long-Term Study of Corticosteroids in Pulmonary Parenchymal Sarcoidosis, Proceedings of the VIth International Conference on Sarcoidosis, Tokyo (1974) 539-546
(25)	JOHNS, C., M.I. MACGREGOR, J.B. BALI	Extended Experience in the Long-Term Corticosteroid Treatment of Pulmonary Sarcoidosis, Annales N.Y. Acad.Sc. (1976) 278
(26)	KULKE, H. E. BRUGGER, H. BRAUN	Sarkoidose der Lunge, Röntgen-Ber. Bd. 3 Heft 4 (1974) 327-357
(27)	LÖFGREN, S.	Acta med.scand.124 (1946), Suppl. 174
(28)	LUDES, H.	Sarkoidose, in Groß, R. Lehrbuch der Inn. Medizin (1977) 121-123
(29)	MAGNUSSEN, H., G. KLIEMS, B. SAVIE	Die Bedeutung der Lungenbiopsie im radiol. Stadium der bihilären Adenopathie der Sarkoidose, Praxis Pneum. 33 (1979) 655-659

(30) MIKAMI, R. — A Double-Blind Controlled Trail on the Effect of Corticosteroids Therapy in Sarcoidosis, Proceedings of the VIth International Conference on Sarcoidosis, (1974) 533-538

(31) MITCHELL, D.N. J.G. SCADDING — Sarcoidosis, Am.Rev.Resp.Dis.110 (1974)

(32) ODAKA, M. — An Attempt to Quantify the Factors Affecting the Prognosis of Sarcoidosis, Proceedings of the VIth International Conference on Sarcoidosis (1974) 492-497

(33) OTTE, W. — Bronchologie der Sarkoidose, Bericht über die Sarkoidose-Tagung in Höchenschwand am 17. und 18. Mai 1968 (1968), 52-57

(34) RADENBACH, K.L. W. MATTHIESEN — Sarkoidose, Dtsch.Ärztebl. Heft 14 (1974) 995-1007

(35) REFVEM, O. — Long-Term Treatment of Pulmonary Sarcoidosis, Proceedings of the VIth International Conference on Sarcoidosis (1974) 547

(36) ROTH, U. — Diagnostik, Therapie und Katamnese der Sarkoidose, Med.Dissertation, Würzburg (1971)

(37) ROTTER, W. — Lebenskurve der Nebennierenrinde, in Siegenthaler, W. Klinische Pathophysiologie, Stuttgart (1976)

(38) SCHAUMANN, J. — Sur une forme erythrodermique du lymphogranuloma benin, Ann.de Dermat. et Syph. 1, (1920) 561

(39) SCHERMULY, W. H. BEHREND, J. HAMM, K.H. WILKE — Das röntgenologisch erkennbare Substrat der gestörten Lungenfunktionsuntersuchungen bei Sarkoidose-Patienten, Röntgen-Fortschr. 104 (1966) 2

(40) SEIDEL, H. — Sarkoidose, Rehabilitation-Versicherungsmedizin, Praxis Pneumol.27 (1973) 743-753

(41) SILTZBACH, E. — Sarcoidosis, Clinical Features and Management, Med. Clin.North Am. 51 (1967)

(42) SONES, M. H.L. ISRAEL — Course and Prognosis of Sarcoidosis, Am.J. Med. 85-93 (July 1960)

(43) TURIAF, J. J.P. BATTESTI R. GEORGES G. SAUMON — General Prognosis on Mediastino-Pulmonary Sarcoidosis at Stage II, Proceedings of the VIth International Conference on Sarcoidosis (1974) 456-461

(44) TURIAF, J. C.J. JOHNS, A.S. TEIRSTEIN, S. TSUJJI — The Problem of the Treatment of Sarcoidosis: Report of the Subcomittee on Therapy. Ann.New York Acad.Science, 278 (1976) 743-751

(45) UEHLINGER, E. — Die Pathologische Anatomie des Morbus Boeck, Bericht über die Sarkoidose-Tagung in Höchenschwand am 17. und 18. Mai 1968 (1968) 12-16

(46) VISKUM, K. K. THYSGESEN — Prognosis of Intrathoracic Sarcoidosis, Proceedings of the VIth International Conference on Sarcoidosis (1974) 456-461

(47) WEBER, S.
W. SIEGENTHALER
Das Löfgren-Syndrom, Dtsch.med.Wschr. 92 (1967) 1356-1357

(48) WILLIAMS, E.
M. YAMAMOTO
Discussion, Proceedings of the VIth international Conference on Sarcoidosis (1974) 556-558

(49) WURM, K.
H. REINDELL,
L. HEILMEYER
Der Lungen-Boeck im Röntgenbild Thieme Stuttgart (1958)

(50) WURM, K.
Therapie der Sarkoidose, Der Radiologe 8, Heft 4 (1968) 135-137

(51) WURM, K.
Die Therapie der Sarkoidose, Bericht über die Sarkoidose-Tagung in Höchenschwand am 17. und 18. Mai 1968 (1968) 106-116

(52) WURM, K.
Diagnostik und Differentialdiagnostik der Sarkoidose. Die Sarkoidose, Bericht über die Sarkoidose-Tagung in Höchenschwand am 17. und 18 Mai 1968 (1968) 86-105

(53) WURM, K.
Diskussion zu den Fortbildungsvorträgen, Die Sarkoidose, Bericht über die Sarkoidose-Tagung in Höchenschwand am 17. und 18. Mai 1968 (1968) 117-129

(54) WURM, K.
Prognosis of Sarcoidosis, Proceedings of the VIthe International Conference on Sarcoidosis, (1974) 485-487

(55) WURM, K.
Results of Treatment with Lampren and Prolixan in Sarcoidosis, siehe 54 (1974)

(56) WURM, K.
R. ROSNER
Prognosis of chronic Sarcoidosis, Ann. N. Y. Acad. Science, 278 (1976) 733-735

(57) WURM, K.
Heutiger Stand der Sarkoidose-Therapie und ihre Probleme, Dtsch. med. Wschr. 103 (1978) 352-355

(58) YAMAMOTO, M.
Factors Relating to the Course of Sarcoidosis, Proceedings of the VIth International conference on Sarcoidosis (united Park Press) (1974) 488-491

Herrn Prof. Dr. med. H.A. Kühn, Inhaber des Lehrstuhls für Innere Medizin an der Universitätsklinik Würzburg danke ich herzlich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Prof. Dr. med. L. Maiwald möchte ich herzlich für die Übernahme des Referates danken.

Herrn Dr. med. E. Brugger, Akademischer Direktor und Leiter der pulmonologischen Abteilung der Medizinischen Klinik an der Universität Würzburg, gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas und seine freundliche Hilfe und Beratung

LEBENSLAUF

Am 9. März 1954 wurde ich, Manfred Zimmermann, als Sohn von Josef Zimmermann und seiner Ehefrau Marga, geb. Erhardt, in Schweinfurt geboren.

Nach vier Jahren Volksschule in Schweinfurt besuchte ich das Alexander-von-Humboldt-Gymnasium in Schweinfurt, wo ich 1973 die Reifeprüfung ablegte.
Nach einem einsemestrigen Studium der Physik an der Universität München begann ich im April 1974 das Studium der Medizin an der Universität Würzburg.
Nach bestandener Ärztlicher Vorprüfung im August 1975 legte ich jeweils im September 1976, im September 1978 und am 7. November 1979 die einzelnen Teile der Ärztlichen Prüfung an der Universität Würzburg ab.

Zimmermann